# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

# **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

# **PCT**

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM . Internationales Büro

#### INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

INTERNATIONALE ZUSAMMEN	INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)					
(51) Internationale Patentklassifikation 6:		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27929				
A61K	A2	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)				
(21) Internationales Aktenzeichen: PCI	7/DE9 <b>7</b> /0303	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE,				
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. De	ezember 199 (22.12.9					
(30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20	.12.96) D	KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,				
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser L ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 178, D-13353 Berlin (DE).	/S): SCHEI Müllerstras:	GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht				
<ul> <li>(72) Erfinder; und</li> <li>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Nom Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).</li> </ul>	nan [FR/DE	Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu				

- (54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER
- (54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER

### (57) Abstract

The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol).

## (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Estrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	18	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IТ	Italien '	MX	Mexiko		Amerika -
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CC	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen ·	YU	Jugosławien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen .		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
Cυ	Kuba	ΚZ	Kasachstan .	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/27929 PCT/DE97/03032

# Therapeutische Gestagene zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von therapeutischen Gestagenen zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

Eine akurate Diagnose und eine effektive Behandlung sind wesentlich, um diese Störung zu behandeln beziehungsweise zu lindern. Nur bei etwa 25 % der Frauen, die über PMDD berichten, wird die Diagnose bestätigt, wenn die Symptome über einen weiteren Cyclus beobachtet werden. Die wichtigsten Symptome sind eine gedrückte Stimmungslage, Reizbarkeit, Unmut und das Gefühl, außer Kontrolle zu sein. Gewöhnlich liegt das erste Auftreten von PMDD bei Ende 20, obwohl die Patientinnen gewöhnlicherweise nicht vor Mitte 30 in Vorschein treten.

PMDD manifestiert sich durch das Auftreten von mindestens 5 der unten aufgeführten 11 Symptome, diese müssen premenstruell schwerwiegend auftreten und postmenstruell nachlassen. Diese 5 Symptome müssen mindestens ein dysphorisches Symptom (Reizbarkeit, Gemütsschwankungen, Angstzustände oder Depressionen) umfassen. Mehrere physische Symptome werden als ein Symptom gezählt.

20

25

10

# Kriterien für das Vorliegen von Premenstrual Dysphoric Disorder

Bei der prospektiven Evaluierung durch Aufzeichnung der Symptome durch die Patientin über 2 oder 3 Menstruationscyclen treten 5 (oder mehr) der nachfolgend aufgezählten Symptome während der letzten Woche der Lutealphase auf, treten aber postmenstruell nicht mehr auf. Mindestens eines der Symptome muß das 1., 2., 3. oder 4. nachstehende Symptom sein.

- Merklich gedrückte Gemütslage, Gefühle von Hoffnungslosigkeit oder Selbstzweifel
- 30 2. Merkliche Angstgefühle, Anspannung, Gefühl des "auf der Kippe stehen"
  - 3. Merkliche gefühlsbetonte Neigungen (z.B. plötzliches sich traurig oder weinerlich fühlen oder erhöhte Empfindlichkeit für Zurückweisungen)
  - 4. Anhaltende und merkliche Unmutsgefühle oder Reizbarkeit oder Zunahme von interpersonelle Konflikten
- Abnehmendes Interesse an den üblichen Aktivitäten (z.B. Arbeit, Schule, Freunde, Hobbies)
  - 6. Subjektive Wahrnehmung von Konzentrationsschwierigkeiten
  - 7. Lethargie, leichte Erschöpfbarkeit oder merklicher Mangel an Energie

5

10

20

30

- 8. Merkliche Änderung des Appetits, Überessen oder spezielle Eßbegierden
- 9. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit
- 10. Subjektives Gefühl des Überwältigtseins oder des außer Kontrolleseins
- Andere physische Symptome, wie Brustspannen oder Aufgetriebensein,
   Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schwebegefühl,
   Gewichtszunahme.

Die aufgezählten Störungen <u>müssen</u> merklich arbeitsmäßige oder schulische oder die üblichen sozialen Aktivitäten und die Beziehungen zu Anderen beeinträchtigen. Die Störungen <u>dürfen nicht</u> eine Verschlimmerung der Symptome anderer Störungen sein (z.B. größere depressive Störung, panische Störung, dysthyme Störung der Persönlichkeitsstörung).

Im übrigen wird auf die in DSM-IV, American Psychiatric Association: Diagnostic and
Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Washington, DC. American
Psychiatric Association, 1994, S. 715 ff, "Premenstrual Dysphoric Disorder", verwiesen.

Weil die Symptome von PMDD mit dem Progesteroncyclus zusammenzuhängen scheinen, bestand die Hoffnung, daß hormonale Therapien zur Behandlung der PMDD hilfreich sein könnten. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt; Hormontherapien führen lediglich zu gemischten Ergebnissen. Hormonantagonisten sind eher für die Behandlung somatischer Symptome des premenstruellen Symptoms (PMS) als von PMDD angezeigt.

Bisher werden selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs; z.B. Fluoxetine,

Sertraline) sowie andere psychotrope Wirkstoffe (z.B. Alprazolam) als am wirksamsten zur symptomatischen Behandlung von PMDD angesehen.

Eine Behandlung mit diesen Verbindungen kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; außerdem können mit psychotropen Wirkstoffen nur ein Teil der das Krankheitsbild PMDD ausmachenden Symptome gelindert werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von PMDD anzugeben, das die Nachteile der bisher verwendeten Arzneimittel vermeidet.

Es wurde gefunden, daß therapeutische Gestagene zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von PMDD verwendet werden können. Dies ist sehr überraschend, da hormonelle Behandlungen zwar schon in Betracht gezogen worden waren, sich aber als nicht hilfreich herausstellten.

WO 98/27929 PCT/DE97/03032

-3-

Unter therapeutischen Gestagenen sind solche Gestagene zu verstehen, die neben ihrer gestagenen Wirkung ein für therapeutische Zwecke günstiges Partialprofil aufweisen, d.h. die zusätzlich eine antiandrogene und gegebenenfalls auch eine antimineralcorticoide Wirkung ausüben. Diese zusätzliche Wirkung muß bereits bei einer Dosierung auftreten, bei der auch ein gestagener Effekt auftritt.

Beispiele für derartige, erfindungsgemäß zu verwendende therapeutische Gestagene sind Cyproteronacetat, Dienogest und insbesondere Drospirenon. Während die beiden ersten gestagene und antiandrogene Wirkung aufweisen, verfügt Drospirenon wie das natürliche Progesteron über eine zusätzliche antimineralcorticoide Wirkung. Im Gegensatz zum natürlichen Hormon wird es auch nach oraler Gabe bioverfügbar.

Die genaue Entstehungsgeschichte von PMDD ist bisher noch unbekannt. Sowohl die
Fluktuation ovarieller Steroidhormone als auch die Wasserretention in der Lutealphase
des Menstruationscyclus spielen nachweislich eine Rolle bei PMDD. Es scheint dabei eine
Interaktion zwischen den ovariellen Steroidhormonen und Neurotransmittern, wie z.B.
dem Serotonin, zu geben.

Durch die antiandrogene Wirkung von therapeutischen Gestagenen werden die Symtome von PMDD gelindert. Erhöhte Testosteronspiegel während der späten Lutealphase wurden zur Erklärung der irritativen und impulsiven Erscheinungsform, die den premenstruellen, leicht auf Reize ansprechenden Zustand von PMDD kennzeichnen, herangezogen. Testosteronspiegel, insbesondere des freien Testosterons, korrelieren positiv mit premenstrueller Reizbarkeit (Eriksson E et al., Serum Levels of Androgens are Higher in Women with Premenstrual Irritability and Dysphoria than in Controls, Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 195-204).

Außerdem wird auch eine Besserung der allgemeinen Gemütslage (general mood symptoms) durch die Behandlung mit einem therapeutischen Gestagen erreicht. Dies mußte umso mehr überraschen, als bisher zur Behandlung nur psychotrope Wirkstoffe verwendet worden waren. Diese Besserung wird in einer "Quality of Life"-Studie belegt.

30

Aufgrund der antimineralcorticoiden Eigenschaften des Gestagens Drospirenon tritt eine Erleichterung der physischen Symptome wie Brustspannen oder Aufgetriebensein, Kopfschmerzen, Schwebegefühl oder Gewichtszunahme mit einem Engegefühl durch die Kleidung, Schuhe oder Ringe ein.

WO 98/27929

20

35

PCT/DE97/03032

-4-

Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel kann entweder ein therapeutisches Gestagen alleine oder ein therapeutisches Gestagen in Kombination mit einem Estrogen enthalten. Als Estrogenen sind sowohl natürliche als auch synthetische Estrogene geeignet.

Die Dosierung der therapeutischen Gestagene soll 0,5 mg bis weniger als 5 mg, vorzugsweise 1,0 bis 4,0 mg pro Tag im Falle des Drospirenons oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen therapeutischen Gestagens betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen alle natürlichen und synthetischen, als estrogen wirksame bekannten Verbindungen in Frage.

Als natürliche Estrogene sind dies insbesondere Estradiol sowie auch dessen länger wirkende Ester wie das Valerat etc. oder Estriol.

Vorzugsweise sind jedoch synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14α,17α-Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol (WO 88/01275), 14α,17α-Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16α,17β-triol (WO 91/08219) oder die 15,15-Dialkyl-Derivate des Estradiols, und hiervon insbesondere das 15,15-Dimethylestradiol, zu nennen. Als synthetisches Estrogen ist Ethinylestradiol bevorzugt.

Auch die kürzlich bekannt gewordenen Estratrien-3-amidosulfonate (WO 96/05216 und WO 96/05217), abgeleitet vom Estradiol oder Ethinylestradiol, die sich durch geringe hapatische Estrogenität auszeichnen, sind als Estrogene zur gemeinsamen Verwendung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

Schließlich seien noch die 14a,15a-Methylensteroide aus der Estranreihe, insbesondere das 14a,15a-Methylen-17a-estradiol sowie die entsprechenden 3-Amidosulfonat-Derivate erwähnt.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,010 bis 0,05 mg Ethinylestradiol oder 1,0 bis 3,0 mg täglich entspricht

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik

gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, kann auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden, die Freisetzungsrate der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Im Falle eines ausschließlich ein therapeutisches Gestagen enthaltendes Mono-Präparates kann dieses zur Verabreichung täglicher Dosierungseinheiten über den gesamten Menstruationscyclus ausgebildet sein.

Gemäß einer Variante der Erfindung wird das Arzneimittel zur Behandlung von PMDD nur während der lutealen Phase des Cyclus, beginned frühestens mit Tag 10 bis zum Ende des Cyclus, gewöhnlich bis zum Tag 28, verabreicht. Auch eine längere Verabreichung ist denkbar.

Wird das therapeutische Gestagen gemäß vorliegender Erfindung in Kombinationspräparaten zusammen mit einem Estrogen eingesetzt, können diese Präparate zur kontinuierlichen, sequentiellen oder cyclischen Verabreichung der Wirkstoffe vorgesehen sein.

Unter kontinuierlicher Verabreichung ist hier die tägliche gemeinsame Verabreichung beider Wirkstoffe gemeint.

Sequentielle Verabreichung bedeutet Verabreichung des therapeutischen Gestagens ab frühestens Tag 10 bis zum Ende des Cyclus. Vorzugsweise ist hier die Verabreichung vom Tag 10 bis 28 gemeint. Gemeinsam mit dem Gestagen wird das Estrogen verabreicht, getrennt oder in derselben Dosierungseinheit. Zusätzlich wird das Estrogen außerdem an einigen oder allen der gestagen-freien Tagen verabreicht.

20

5

10

15

25

**3**0

35

Mit cyclischer Verabreichung ist die Verabreichung beider Wirkstoffe ab dem ersten Cyclustag bis zu einem vor dem letzten Cyclustag, vorzugsweise Tag 21 bis Tag 23, liegenden Zeitpunkt gemeint.

5

10'

Aufgrund der ovulationshemmenden Eigenschaften des therapeutischen Gestagens bzw. der Kombinationspräparate aus Gestagen und Estrogen sind diese Präparate auch zur Kontrazeption geeignet, wenn die aktiven Bestandteile in hierfür ausreichender Menge enthalten sind. Diese Präparate werden daher vorzugsweise zur symptomatischen Behandlung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit mittleren bis schwerwiegenden Symptomen von PMDD eingesetzt. In diesem Fall findet die Verwendung des therapeutischen Gestagens vorzugsweise mit einem synthetischen Estrogen, wie Ethinylestradiol, statt.

Kombinationspräparate eines therapeutischen Gestagens mit einem natürlichen Estrogen, 15 insbesondere Estradiol, können vorzugsweise zur symptomatischen Behandlung mittlerer bis schwerwiegender Symptome von PMDD bei perimenopausalen Frauen zum Einsatz kommen. Die Perimenopause beginnt mit dem Auftreten der klimakterischen Symptome und endet ein Jahr nach der Menopause, der letzten Menstruation.

20

35

In besonders schwerwiegenden Fällen von PMDD kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in Verbindung mit einem psychotropen Medikament der eingangs erwähnten Art verwendet werden.

Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung: 25

Fertile Frauen, die gemäß den oben angeführten Kriterien 1. bis 11. als PMDD-Patientinnen eingestuft wurden, werden über mindestens 4 Cyclen, jeweils vom Tag 1 bis Tag 21 des Cyclus täglich oral mit einer Menge von 3 mg Drospirenon gemeinsam mit 30 - 30 μg Ethinylestradiol behandelt. Daran schließen sich 7 Tage ohne Einnahme oder 7 tägliche Placebos an. Nach einer Behandlung über 4 bis 6 Cyclen werden die zu den Kriterien 1. bis 11. gehörenden Symptome erneut sorgfältig bewertet. Bei allen behandelten Frauen wird eine signifikante Besserung bezüglich mindestens eines der vor Beginn der Behandlung aufgetretenen Symptome, aber nicht nur des 11. Symptoms, beobachtet.

# Patentansprüche

- Verwendung eines therapeutischen Gestagens zur Herstellung eines Arzneimittels
   zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD).
  - 2. Verwendung von Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest gemäß Anspruch 1.
  - 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 gemeinsam mit einem Estrogen.

10

- 4. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem synthetischen Estrogen.
- 5. Verwendung gemäß Anspruch 4 gemeinsam mit Ethinylestradiol.
- 15 6. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem Estrogensulfamat.
  - 7. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem natürlichen Estrogen.
- Verwendung gemäß Anspruch 7 gemeinsam mit Estradiol, Estradiolvalerat oder
   einem anderen Estradiolester.
  - 9. Verwendung gemäß Anspruch 1 ausschließlich während der lutealen Phase des weiblichen Menstruationscyclus.
- 25 10. Verwendung gemäß Anspruch 9 von Tag 10 bis 28 des Menstruationscyclus.
  - 11. Verwendung von Drospirenon gemäß Anspruch 1 in einer Menge von 0,5 mg bis weniger als 5 mg täglich.
- Verwendung von Ethinylestradiol gemäß Anspruch 5 in einer Menge von 0,010 bis 0,05 mg täglich.
  - 13. Verwendung von Estradiol gemäß Anspruch 8 in einer Menge von 1,0 bis 3,0 mg täglich.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27929 A61K 31/585, 31/57 A3(43) Internationales 2. Juli 1998 (02.07.98) Veröffentlichungsdatum:

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE97/03032

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. Dezember 1997 (22.12.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 54 609.5

20. Dezember 1996 (20.12.96)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,

GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-5. November 1998 (05.11.98) richts:

- (54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER
- (54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER

#### (57) Abstract

The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol).

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Estrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
ΛM	Armenien	Fl	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
ВЈ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	ΙL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belanis	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun	•	Korca	PL	Polen		
CN	China	KR.	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter anal Application No PCT/DE 97/03032

		<del></del>	<del></del>
A. CLASS IPC 6	ification of subject matter A61K31/585 A61K31/57	,	
	·	•	. •
According t	o International Patent Classification(IPC) or to both national classifi	cation and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum di IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by classifical $A61K$	tion symbols)	
,		,	•
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields sea	arched
Electronic o	data base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, search terms used)	
			-
}	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	··· · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages	Relevant to claim No.
x	L.L. ALTSHULER ET AL.: "Pharmac management of premenstrual disor HARVARD REV. PSYCHIAT.,		.1
	vol. 2, no. 5, 1995, pages 233-2 XP002076665 see page 236	45,	
Α	EP 0 640 343 A (LEIRAS OY) 1 Mar	ch 1995	
A	DE 43 13 926 A (JENAPHARM) 3 Nov	ember 1994	·
А	DE 43 44 462 A (SCHERING) 29 Jun	e 1995	
	·	^	
•1		,	
Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	χ. Patent family members are listed in	n annex.
° Special ca	tegories of cited documents :	"T" later document published after the inter-	national filing date
	ent defining the general state of the art which is not lered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with a cited to understand the principle or the invention	the application but
filing d	•	"X" document of particular relevance; the ci cannot be considered novel or cannot	
which	nt which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publicationdate of another n or other special reason (as specified)	involve an inventive step when the doc "Y" document of particular relevance; the ci cannot be considered to involve an inv	almed invention
other r		document is combined with one or more ments, such combination being obvious in the art.	re other such docu-
P docume later th	ant published prior to the international filing date but nan the priority date claimed	*&" document member of the same patent t	amily
Date of the	actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international sear	ch report
7	September 1998	21/09/1998	
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	,
	NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Klaver, T	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...rormation on patent family members

Interr nal Application No PCT/DE 97/03032

Patent document cited in search repor	ı.	Publication date		atent family member(s)	Publication date	
EP 640343	Α	01-03-1995	CN	1106262 A	09-08-1995	
DE 4313926	Α	03-11-1994	NONE			٠.
DE 4344462	Α .	29-06-1995	CA CN CZ WO EP HU JP NO PL SK US	2179728 A 1142185 A 9601861 A 9517194 A 0735883 A 74877 A 9506888 T 962676 A 315168 A 83196 A 5583129 A	29-06-1995 05-02-1997 11-12-1996 29-06-1995 09-10-1996 28-02-1997 08-07-1997 22-08-1996 14-10-1996 05-02-1997 10-12-1996	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter onales Aktenzeichen
PCT/DE 97/03032

A. KLASSI IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K31/585 A61K31/57		
Nach der in	nternationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	sifikation und der IPK	·-
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE		
	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo A61K		
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete fa	allen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank und evtl. verwendete St	uchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		<u>:</u>
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	L.L. ALTSHULER ET AL.: "Pharmaco management of premenstrual disord HARVARD REV. PSYCHIAT., Bd. 2, Nr. 5, 1995, Seiten 233-24 XP002076665 siehe Seite 236	ler."	1
Α	EP 0 640 343 A (LEIRAS OY) 1. Mär	z 1995	
Α	DE 43 13 926 A (JENAPHARM) 3. Nov 1994	rember	
A	DE 43 44 462 A (SCHERING) 29. Jun	ii 1995	
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu lehmen	X Siehe Anhang Patentfamille	
*Besonder "A" Veröffe aber r "E" älteres Anme "L" Veröfte scheir ender soll oc ausge "O" Veröffe eine E "P" Veröffe	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen idedatum veröffentlicht worden ist  ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden for die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach demir oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht vanmeidung nicht kollidiert, sondern nur Zerindung zugrundellegenden Prinztps o Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut kann allein aufgrund dieser Veröffentlicher erlinderischer Tätigkeit beruhend betreut vann nicht als auf erlinderischer Tätigkeit beruhend werden, wenn die Veröffentlichung mite Veröffentlichung mite veröffentlichung mite veröffentlichung dieser Kategorie in V diese Verbindung für einen Fachmann n	worden ist und mit der  turm Verständnis des der  der der ihr zugrundeliegenden  ung; die beanspruchte Erfindung  inng nicht als neu oder auf  htet werden  ung; die beanspruchte Erfindung  it beruhend betrachtet  inner oder mehreren anderen  erbindung gebracht wird und  aheliegend ist
Datum des	Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reci	nerchenberichts
7	. September 1998	21/09/1998	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Klaver, T	

1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung-... die zur selben Patentfamilie gehören

Interr nales Aktenzeichen
PCT/DE 97/03032

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		tglied(er) der atentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 640343 A	01-03-1995	CN	1106262 A	09-08-1995
DE 4313926 A	03-11-1994	KEIN	E	
DE 4344462 A	29-06-1995	CA CN	2179728 A 1142185 A	29-06-1995 05-02-1997
		CZ WO	9601861 A 9517194 A	11-12-1996 29-06-1995
		EP HU	0735883 A 74877 A	09-10-1996 28-02-1997
••		JP NO	9506888 T 962676 A	08-07-1997 22-08-1996
	٠.	PL	315168 A	14-10-1996
		SK US	83196 A 5583129 A	05-02-1997 10-12-1996

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

	A2	(11) International publication number: WO 98/2792	29
A61K		(43) International publication date: July 2, 19	98

(21) International file name: PCT/DE97/03032

(22) International application date: December 22, 1997

(30) Priority dates:

196 54 609.5 December 20, 1996 DE

(71) Applicant (for all designation states besides US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE)

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (only for US): NASHED, Norman (FR/DE); Margaritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE) (81) Designation states: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

## **Published**

Without international search report, to be published again after receipt of the report

- (54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER
- (57) Abstract: The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenone, cyproterone acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic estrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol).

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

[Tr. Note: There appear to be a mistake in this application, which is noted below. This translation exactly corresponds to the original (incorrect) German.]

# Therapeutic Gestagens for Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder

The present invention concerns the use of therapeutic gestagens for the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD).

An accurate diagnosis and an effective treatment are essential for treatment or amelioration of this disorder. Only 25% of the women reporting PMDD have the diagnosis confirmed, if the symptoms are observed in another cycle. The most important symptoms are a depressed emotional condition, crankiness, displeasure, and the feeling of being out of control. Usually, the first occurrence of PMDD is in the late 20s, although patients do not usually come forward until their mid-30s.

PMDD manifests itself as the occurrence of at least 5 of the 11 symptoms listed below, which must be severe during pre-menstruation and recede post-menstruation. These 5 symptoms must include at least one dysphoric symptom (crankiness, mood swings, feelings of fear, or depression). Multiple physical symptoms are counted as one symptom.

# Criteria for the Existence of Premenstrual Dysphoric Disorder

During the prospective evaluation via listing of the patient's symptoms over 2 or 3 menstrual cycles, 5 (or more) of the following symptoms occur during the last week of the luteal phase but not after menstruation. At least one of the following symptoms must be 1, 2, 3, or 4.

- 1. Markedly depressed general mood, feelings of hopelessness, or self-doubt
- 2. Marked feelings of fear, tension, feeling of "being on the edge"
- 3. Marked feeling-induced predispositions (e.g. sudden feelings of sadness or wanting to cry, or increased sensitivity to rejection)
- 4. Constant and marked feelings of resentment or irritability, or increase in inter-personal conflicts
- 5. Decreasing interest in typical activities (e.g. work, school, friends, hobbies)
- 6. Subjective experience of difficulty concentrating
- 7. Lethargy, light exhaustion, or marked lack of energy

# WO 98/27929

PCT/DE97/03032

- 2 -

- 8. Marked change in appetite, overeating, or specific food cravings
- 9. Hypersomnia or insomnia
- 10. Subjective feeling of being overwhelmed or out of control
- 11. Other physical symptoms, like breast tenderness or swelling, headaches, joint or muscle pain, lightheadedness, weight gain.

The listed impairments <u>must</u> markedly undermine school, work, or typical social activities and relationships with others. The impairments <u>must not</u> be an exacerbation of symptoms of other impairments (e.g. greater depressive disorders, panic disorders, dysthymic disorders of personality disorders).

Furthermore, the DSM-IV-references (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, Washington DC. American Psychiatric Association, 1994, p. 715 ff) "Premenstrual dysphoric disorder."

Since the symptoms of PMDD seemed to be related to the progesterone cycle, the hope was that hormonal therapies could be helpful in treating PMDD. This hope was not realized; hormone therapies led merely to mixed results. Hormone antagonists are better suited for treating the somatic symptoms of premenstrual syndrome (PMS), rather than PMDD.

Until now, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; e.g. fluoxetine, sertraline) as well other psychotropic active substance (e.g. alprazolam) have been seen as the most effective symptomatic treatments for PMDD.

Treatment with these compounds can cause severe side effects; in addition, psychotropic active substances can only help some of the symptoms that make up the clinical picture of PMDD.

The task of the current invention is to provide an effective medication for the treatment of PMDD, which avoids the drawbacks of the medications used until now.

It was found that therapeutic gestagens can be used for the production of medications for the treatment of PMDD. This is very surprising, since hormonal treatments had already been considered, but were found to be unhelpful.

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

- 3 -

Therapeutic gestagens are understood to be those gestagens which besides their gestagenic activity have a positive therapeutic partial profile, i.e. that have an additional anti-androgenic and, if needed, an anti-mineralocorticoid effect. These additional activities must occur at the same dosage as the gestagenic effect.

Examples of such therapeutic gestagens according to the invention are cyproterone acetate, dienogest, and especially drospirenone. While the former two display gestagenic and anti-androgenic activities, drospirenone, like natural progesterone, also has an additional anti-mineralocorticoid activity. In contrast to natural hormones, it is also bioavailable after oral administration.

The exact cause of PMDD is still unknown. Evidently, both the fluctuation in ovarian steroid hormones and the water retention in the luteal phase of the menstrual cycle play a role in PMDD. Therefore, there seems to be an interaction between the ovarian steroid hormones and neurotransmitters like e.g. serotonin.

The symptoms of PMDD are relieved by the anti-androgenic activity of therapeutic gestagens. Increased testosterone levels during the late luteal phase explain the irritated and impulsive symptoms that characterize the premenstrual, easily irritated state of PMDD. Testosterone levels, especially the free testosterone, correlate positively to premenstrual irritability (Eriksson E et al., Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls, Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 195-204).

In addition, an improvement in the general mood symptoms is achieved by treatment with a therapeutic gestagen. This is even more surprising because until now, only psychotropic active substances were used for treatment. This improvement is proven by a "Quality of life" study.

The anti-mineralocorticoid properties of the gestagen drospirenone effect relief of the physical symptoms like breast tenderness or swelling, headaches, lightheadedness, and the cramped feeling in clothes, shoes, or rings caused by weight gain.

- 4 -

A medication according to the invention can be either a therapeutic gestagen alone or a therapeutic gestagen in combination with an estrogen. Both natural and synthetic estrogens are suitable.

The dosage of the therapeutic gestagen should be 0.5 mg to less than 5 mg, preferably 1.0 to 4.0 mg per day in the case of drospirenone, or an amount with equivalent activity of another therapeutic gestagen.

The gestagen and estrogen active substance components are preferably orally applied together. The daily dosage is preferably taken at one time.

All natural and synthetic estrogens known to have estrogenic activity are considered.

Of the natural estrogens, this is especially estradiol or its long-acting esters like valerate etc. or estriol.

However, synthetic estrogens like ethinyl estradiol,  $14\alpha$ ,  $17\alpha$ -ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17ß-diol (WO 88/01275),  $14\alpha$ ,  $17\alpha$ -ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ ,  $17\beta$ -triol (WO 91/08219), or the 15,15-dialkyl derivatives of estradiol, especially 15,15-dimethyl estradiol, are preferable. Ethinyl estradiol is preferred as a synthetic estrogen.

The recently discovered estratrien-3-amidosulfonates (WO 96/05216 and WO 96/05217), derived from estradiol or ethinyl estradiol and characterized by their low hepatic estrogenicity, are also suitable as estrogens in the combined administration with general formula I compounds.

Finally, 14a, 15a-methylene steroids from the estrane series, especially 14a, 15a-methylen-17a-estradiol and its corresponding 1-amidosulfonate derivatives, are also mentioned.

The estrogen is administered in an amount that corresponds to a daily ethinyl estradiol dosage of 0.010 to 0.05 mg, or 1.0 to 3.0 mg daily.

[Tr. Note: Per the claims, the latter dosage refers to estradiol. Perhaps that wording was accidentally omitted here.]

The formulation of the pharmaceutical preparation based on the new compounds occurs in a manner known per se, in that the active substance (the therapeutic gestagen), if necessary in combination with an estrogen,

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

- 5 -

is processed and transformed into the desired application form using galenically-acceptable substrates, diluents, flavorings if necessary, etc.

The preferable oral application forms are especially tablets, coated tablets, capsules, pills, suspensions, or solutions.

For parenteral application, oily solutions, e.g. solutions in sesame oil, castor oil, and cottonseed oil, are especially suitable. To increase solubility, solution enhancers like benzyl benzoate or benzyl alcohol may be added.

The therapeutic gestagen, if necessary in combination with an estrogen, can also be continuously applied via an intrauterine release system (IUD); the release rate of the active substance(s) is chosen such that the daily dosage is within the above mentioned dosage range.

In the case of a mono-preparation containing only a therapeutic gestagen, the daily dosage units can be designed to cover the entire menstruation cycle.

According to one variant of the invention, the medication for the treatment of PMDD is only administered during the luteal phase of the cycle, beginning on day 10 of the cycle, at the earliest, and continuing until the end of the cycle, typically day 28. Longer administration is also possible.

If the therapeutic gestagen is according to this invention used with an estrogen as a combination preparation, these preparations can be suitable for continuous, sequential, or cyclic administration of the active substances.

Continuous administration is to be understood as the daily administration of both active substances simultaneously.

Sequential administration means administration of the therapeutic gestagen as of day 10, at the earliest, until the end of the cycle. Preferably this refers to administration from days 10 to 28. The estrogen is administered together with the gestagen, either separately or in the same dosage unit. In addition, the estrogen is administered on some or all of the gestagen-free days.

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

- 6 -

Cyclic administration refers to the administration of both active substances from the first cycle day until some point in time before the last cycle day, preferably day 21 to 23.

Due to the ovulation-inhibiting properties of the therapeutic gestagen, or the combination preparation of a gestagen and an estrogen, these preparations are also suitable for contraception if the active components are contained in an amount sufficient for that purpose. These preparations are therefore preferably used for the symptomatic treatment of medium to severe symptoms of PMDD in women of reproductive age. In this case, the therapeutic gestagen is preferably administered with a synthetic estrogen like ethinyl estradiol.

Combination preparations of a therapeutic gestagen with a natural estrogen, especially estradiol, are preferably used for the symptomatic treatment of medium to severe symptoms of PMDD in perimenopausal women. Perimenopause begins with the occurrence of climacteric symptoms and ends one year after menopause, the last menstruation.

Especially severe cases of PMDD can be treated with the invention, in conjunction with one of the abovementioned psychotropic medications.

The following example more closely illustrates the invention:

Fertile women, who according to the above mentioned criteria 1-11 are considered PMDD patients, are orally treated daily with 3 mg drospirenone and 30 µg ethinyl estradiol, over at least 4 cycles from days 1 to 21 of the cycle. Afterwards, there are 7 days of no ingestion or 7 days of placebo. After treatment over 4 to 6 cycles, the criteria 1-11 are again carefully evaluated. In all treated women, a significant improvement in at least one of the symptoms occurring before the treatment, but not only the 11<sup>th</sup> symptom, was observed.

# WO 98/27929

PCT/DE97/03032

- 7 -

# Patent Claims

- 1. Use of a therapeutic gestagen for the production of a medication for the treatment of premenstrual dysphoric disorders (PMDD).
- 2. Use of drospirenone, cyproterone acetate, dienogest according to claim 1.
- 3. Use according to claim 1, in conjunction with an estrogen.
- 4. Use according to claim 3, in conjunction with a synthetic estrogen.
- 5. Use according to claim 4, in conjunction with ethinyl estradiol.
- 6. Use according to claim 3, in conjunction with an estrogen sulfamate.
- 7. Use according to claim 3, in conjunction with a natural estrogen.
- 8. Use according to claim 7, in conjunction with estradiol, estradiol valerate, or another estradiol ester.
- 9. Use according to claim 1, exclusively during the luteal phase of the female menstruation cycle.
- 10. Use according to claim 9 from day 10 to day 28 of the menstruation cycle.
- 11. Use of drospirenone according to claim 1 in a daily amount of 0.5 mg to less than 5 mg.
- 12. Use of ethinyl estradiol according to claim 5 in a daily amount of 0.010 to 0.05 mg.
- 13. Use of estradiol according to claim 8 in a daily amount of 1.0 to 3.0 mg.